

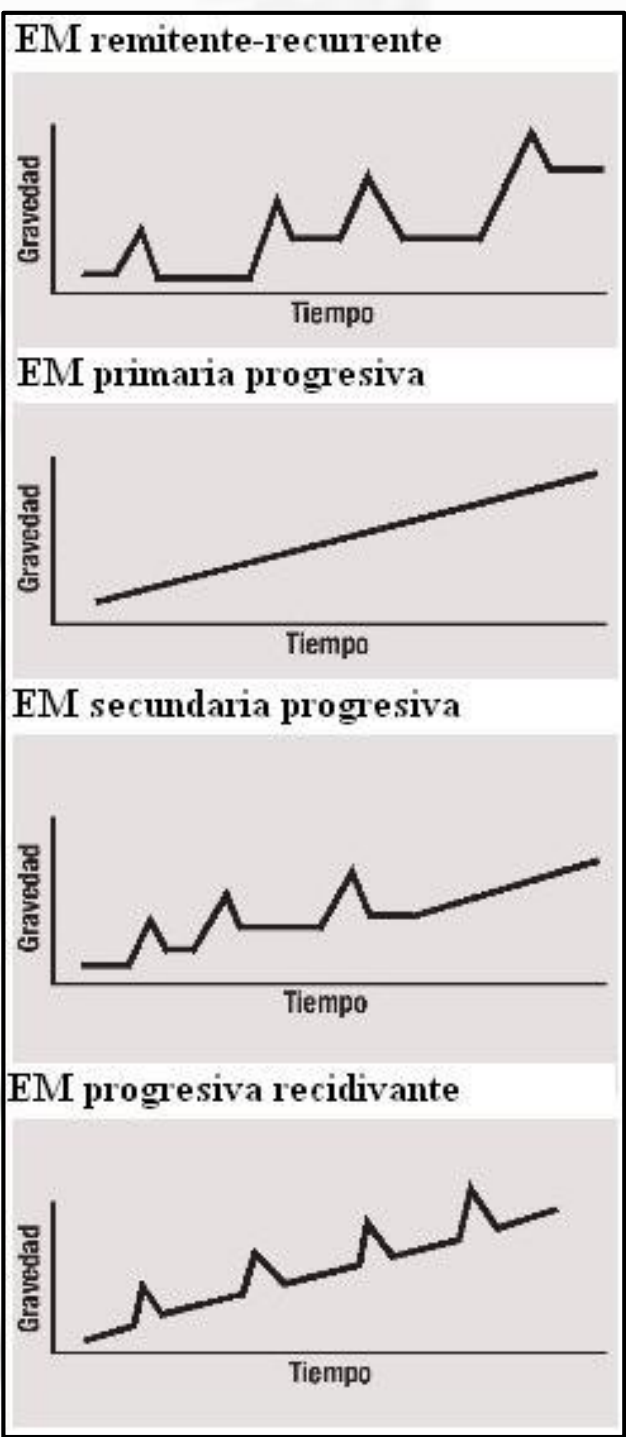


NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Escibano Molinero, Rebeca. Marañón Barnusell, Patricia. Morales Fernández, Laura.

Introducción y antecedentes

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central, en la que la infiltración de linfocitos conduce a la destrucción de la capa de mielina de los axones. Se estima que afecta a 2,5 millones de personas y se distinguen varios tipos en función de la pérdida de conducción del impulso nervioso



Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica sobre los nuevos tratamientos contra la EM, resumir los principales datos de seguridad y eficacia observados en los ensayos clínicos y destacar el importante papel que podrían desempeñar en la terapéutica de esta patología.

Material y Métodos

Revisión bibliográfica de nuevos fármacos para el tratamiento de EM en distintas bases de datos:
•PubMed
•Clinical Trials
•Google Scholar
•Registro Español de Estudios Clínicos (REec)
Se usaron como palabras clave “multiple sclerosis”, “[nombre del fármaco]” y “clinical trial” y se seleccionaron los ensayos clínicos en fase 2 y 3 principalmente.

Resultados

Moduladores receptor esfingosina 1 fosfato

- Antagonista indirecto
- Previene la salida de los linfocitos de los ganglios
- Disminución nº linfocitos T autorreactivos

Inhibidores de la tirosin kinasa

- Control de migración, actividad y degranulación de mastocitos

Anticuerpos monoclonales

- Antagonistas receptor de IL-2
- Regula la actividad de NK
 - Aumenta NK CD
 - Elimina linfocitos T autorreactivos

- Anticuerpos anti CD20
- Reducción del nº de CD20
 - Mecanismos: citotoxicidad y apoptosis

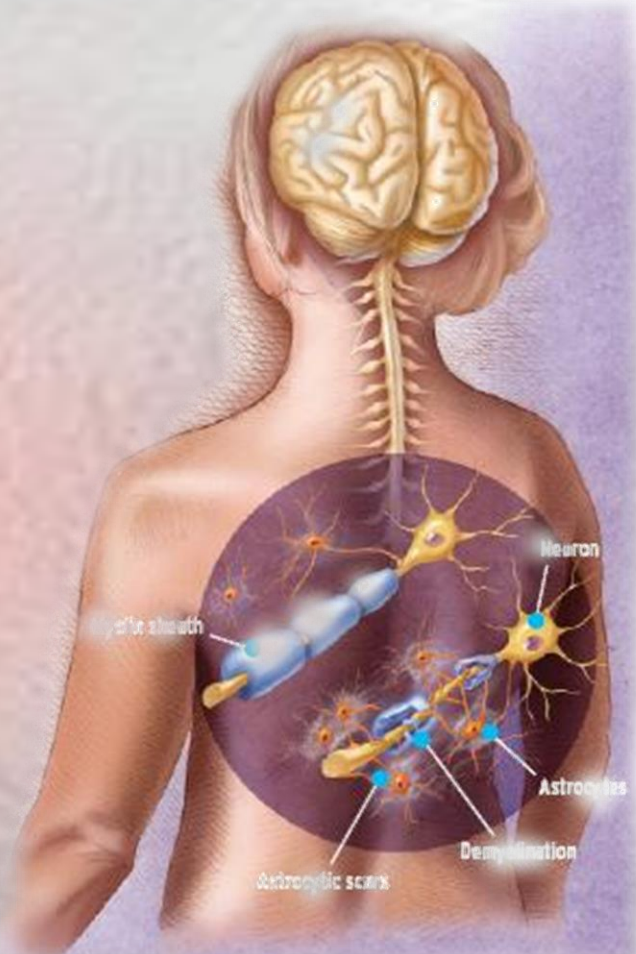
Inmunomoduladores

- Reducción infiltración células T en SNC
- Reducción de secreción de citoquinas
- Interfiere en diferenciación de células T

| | Administra- ción | Fase de estu- dio | Datos del ensayo | Tipo de EM | Resultados | Efectos Adversos | Perspectiva |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--|---------------|--|---|--|
| Ponesimod | Oral 1 vez al día | Fase IIb | 464 pacientes Frente a placebo | RRMS | Efectos dosis-dependientes ↓ linfocitos T circulantes | Bloqueo atrioventricular y bradicardia Solucionados con dosificación gradual Teratogénico | Fase III (OPTIMUM)→ 2018 |
| Siponimod | Oral 1 vez al día | Fase II | BOLD Frente a placebo | RRMS | ↓ de recaídas ↓ lesiones cerebrales (80%) | | Fase III (EXPAND)→ 2017 |
| Ozanimod | Oral 1 vez al día | Fase II | RADIANCE 258 pacientes Frente a placebo | RRMS | ↓ recaídas (53%) ↓ lesiones cerebrales (84%) | Sin efectos adversos con dosificación gradual | Fase III(RADIANCE y SUNBEAM)→ 2017 Frente a IFN β-1a |
| Masitinib | Oral 2 veces al día | Fase IIa | 35 pacientes Frente a placebo | PPMS SPMS | Mejoría en la escala MSFC | Problemas hemáticos Astenia, erupciones, náuseas, edema y diarrea | Fase III. |
| Daclizumab | SC 1 vez al mes | Fase II | SELECT 621 pacientes Frente a placebo | RRMS | ↓ recaídas (50%) ↓ progresión discapacidad | Reacciones cutáneas Aumento de enzimas hepáticas Infecciones Enfermedades autoinmunes secundarias | Fase III (OBSERVE) Fase II (DECIDE) Frente a IFN β 1-a |
| | | | CHOICE 230 pacientes Daclizumab + IFN β 1- a frente a IFN β 1-a | RRMS | ↓ nuevas lesiones (72%) | | |
| Rituximab | IV | Fase II | 48 pacientes Frente a placebo | RRMS | ↓ lesiones cerebrales ↓ lesiones T2 | Relacionados con la infusión En pacientes con neoplasias hematológicas se puede desarrollar encefalopatía multifocal progresiva | Sin estudios previstos en fase III |
| | | | OLYMPUS 439 pacientes Frente a placebo | PPMS | ↓ progresión enfermedad (<51 años) | | |
| Ocrelizumab | IV | Fase III | OPERA I y II Frente a IFN β-1a | RRMS | ↓ recaídas (46%) ↓ progresión enfermedad (40%) ↓ lesiones cerebrales (90%) | Relacionados con la infusión, similares a los del grupo control | A la espera de autorización por la FDA |
| | | | ORATORIO Frente a placebo | PPMS | ↓ progresión (24%) ↓ lesiones T2 | | |
| Ofatumumab | IV Cada 2 semanas | Fase II | 38 pacientes Comparado frente a placebo | | ↓ lesiones T2 | Leves Menos inmunogénico del grupo | Sin estudios previstos en fase III |
| Laquinimod | Oral | Fase III | ALLEGRO 1106 pacientes Frente a placebo | RRMS | ↓ recaídas | Aumenta los niveles de alanina aminotranferasa (ALT) | Fase II (ARPEGIO) para PPMS→ 2017 Frente a placebo |
| | | | BRAVO 1331 pacientes Frente a placebo e IFN β-1a | RRMS | ↓ de recaídas ↓ lesiones | | Fase III (CONCERTO) para RRMS→2017 Frente a placebo |
| Células mesenquimales | IV | | EMMES Frente a placebo | RRMS SPMS | Reclutamiento, a la espera de los resultados | | |

Discusión

Todos los fármacos han resultado eficaces para tratar la esclerosis múltiple, siendo los más seguros el **Ocrelizumab** y los **moduladores del receptor de esfingosina**. Sin embargo, preocupa el balance beneficio/riesgo de alguno de ellos, como el **Daclizumab** o el **Laquinimod**. Constantemente se buscan terapias innovadoras, como las **células mesenquimales**, para el tratamiento de esta patología. A pesar de todo, el desarrollo de algunos fármacos como el **Rituximab** y el **Ofatumumab** se encuentra estancado por el momento.



Conclusiones

- Es necesario realizar estudios controlados frente a los fármacos actuales.
- Sólo el **Ocrelizumab** ha demostrado ser más eficaz que los tratamientos actuales.
- Las nuevas terapias buscan una administración oral que simplifique el tratamiento.
- Se buscan fármacos más selectivos para disminuir los efectos adversos y para encontrar una terapia óptima para cada paciente.

Bibliografía

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372: 502-1517
2. Gasperi C, Stüve O, Hemmer B. B-cell directed therapies in multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag. 2016;6(1):37-47.
3. Radick L, Mehr SR. The Latest Innovations in the Drug Pipeline for Multiple Sclerosis. Am Health Drug Benefits. 2015;8(8):448-53
4. Reec.aemps.es [internet] España. [Actualizado miércoles, 23 de abril del 2014; accedido 9 de mayo del 2016] “Tratamiento con Células Troncales Mesenquimales Autólogas Derivadas de Médula Ósea como Estrategia Terapéutica Potencial en la Esclerosis Múltiple”. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>